

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/050312

International filing date: 25 January 2005 (25.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: IT  
Number: MI 2004 A 000124  
Filing date: 29 January 2004 (29.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 12 April 2005 (12.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

PCT/EP200 5 / 0 5 0 3 1 2 EPO - DG 1

29. 03. 2005

(76)

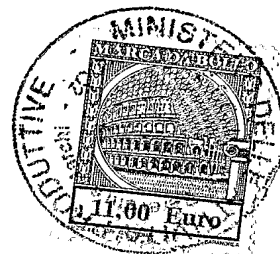


# Ministero delle Attività Produttive

*Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività*

*Ufficio Italiano Brevetti e Marchi*

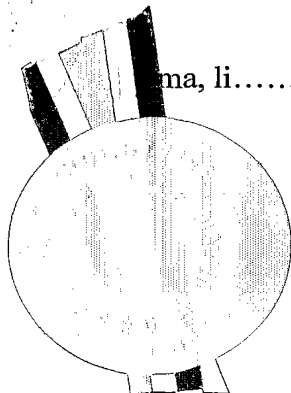
*Ufficio G2*



**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:  
INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2004 A 000124**

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

ma, li..... 07 MAR. 2005



IL FUNZIONARIO

Giampietro Carlotta

..... *Giampietro Carlotta*

**MODULO A (1/2)**

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI (U.I.B.M.)

MI 2004 A 0 0 0 1 2 4

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE N°



**A. RICHIEDENTE/I**

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1	ZAMBON GROUP S.p.A.		
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2	PG	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3 00691950240
INDIRIZZO COMPLETO	A4	VIA DELLA CHIMICA, 9 - 36100 VICENZA (VI)		

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1			
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2		COD. FISCALE PARTITA IVA	A3
INDIRIZZO COMPLETO	A4			

**B. RECAPITO OBBLIGATORIO IN MANCANZA DI MANDATARIO**

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	B0	(D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE)
INDIRIZZO	B1	
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	B2	
	B3	

**C. TITOLO**

	C1	MACROLIDI AD ATTIVITÀ ANTIINFIAMMATORIA
--	----	---

**D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)**

COGNOME E NOME	D1	MEREU ANDREA
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	NAPOLETANO MAURO
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	ORNAGHI FERNANDO
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	MORIGGI ERMANNO
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA



**E. CLASSE PROPOSTA**

SEZIONE		CLASSE		SOTTOCLASSE		GRUPPO		SOTTOGRUPPO	
E1	C	E2	07	E3	H	E4	17	E5	08

**F. PRIORITÀ'**

DERIVANTE DA PRECEDENTE DEPOSITO ESEGUITO ALL'ESTERO

STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	
STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	

**G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI**

FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	G1	Stefano Panossian N. iscriz. Albo 282 BM
-----------------------------	----	---

*Stefano Panossian*

# MODULO A (2/2)

## I. MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM

LA/E SOTTOINDICATA/E PERSONA/E HA/HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI (DPR 20.10.1998 N. 403).

NUMERO ISCRIZIONE ALBO COGNOME E NOME;	I1	282BM PANOSSIANSTEFANO
DENOMINAZIONE STUDIO	I2	ZAMBON GROUP S.P.A. - DIREZIONE PROPRIETÀ INTELLETTUALE
INDIRIZZO	I3	VIA LILLO DEL DUCA, 10
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	I4	20091 BRESCO (MI)
L. ANNOTAZIONI SPECIALI	L1	

## M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE

TIPO DOCUMENTO	N. ES. ALL.	N. ES. RIS.	N. PAG. PER ESEMPLARE
PROSPETTO A, DESCRIZ., RIVENDICAZ. (OBBLIGATORI 2 ESEMPLARI)	1		57
DISEGNI (OBBLIGATORI SE CITATI IN DESCRIZIONE, 2 ESEMPLARI)			
DESIGNAZIONE D'INVENTORE	1		
DOCUMENTI DI PRIORITÀ CON TRADUZIONE IN ITALIANO			
AUTORIZZAZIONE O ATTO DI CESSIONE			
	(SI/NO)		
LETTERA D'INCARICO			
PROCURA GENERALE			
RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE	SI		
	(LIRE/EURO)		
ATTESTATI DI VERSAMENTO	EURO	IMPORTO VERSATO ESPRESSO IN LETTERE	
FOGLIO AGGIUNTIVO PER I SEGUENTI PARAGRAFI (BARRARE I PRESCELTI) DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA AUTENTICA? (SI/NO)	A	QUATTROCENTOSETTANTADUE/56	
SI CONCEDE ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO? (SI/NO)	SI	D	X
	NO	F	
DATA DI COMPILAZIONE	27 GENNAIO 2004		
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	Stefano Panossian N. iscriz. Albo 282 BM		

## VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA	MI 2004 A 0 0 0 1 2 4		
C.C.I.A.A. DI	MILANO		
IN DATA	29 GEN. 2004	, IL/I RICHIEDENTE/I SOPRAINDICATO/I HA/HANNO PRESENTATO A ME	
LA PRESENTE DOMANDA CORREDATA DI N.	01	FOGLI AGGIUNTIVI PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRARIPORTATO.	
N. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE			
IL DEPOSITANTE	L'UFFICIALE ROGANTE		
	CORTONESI MAURIZIO		



## FOGLIO AGGIUNTIVO MODULO A

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE N°

MI 2004 A 0 0 0 1 2 4

FOGLIO AGGIUNTIVO N.	1
DI TOTALI:	1

## A. RICHIEDENTE/I

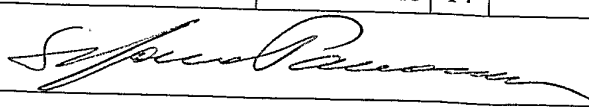
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1			
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3	
INDIRIZZO COMPLETO	A4			
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1			
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3	
INDIRIZZO COMPLETO	A4			
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1			
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3	
INDIRIZZO COMPLETO	A4			

## D. INVENTORE/I DESIGNATO/I

COGNOME E NOME	D1	PELLACINI FRANCO
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	
NAZIONALITÀ	D2	
COGNOME E NOME	D1	
NAZIONALITÀ	D2	
COGNOME E NOME	D1	
NAZIONALITÀ	D2	
COGNOME E NOME	D1	
NAZIONALITÀ	D2	
COGNOME E NOME	D1	
NAZIONALITÀ	D2	

## F. PRIORITA'

DERIVANTE DA PRECEDENTE DEPOSITO ESEGUITO ALL'ESTERO

STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	
STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	
STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	<b>Stefano Panossian</b> N. iscriz. Albo 282 BM 				

**PROSPETTO MODULO A**  
**DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE**

<b>NUMERO DI DOMANDA:</b> <b>MI 2004 A 0 0 0 1 2 4</b>	<b>DATA DI DEPOSITO:</b> <b>29 GEN. 2004</b>
<b>A. RICHIEDENTE/I</b> COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA O STATO  ZAMBON GROUP S.p.A. - VICENZA (VI)	
<b>C. TITOLO</b>  MACROLIDI AD ATTIVITÀ ANTIINFIAMMATORIA	

	SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO
<b>E. CLASSE PROPOSTA</b>	C	07	H	17	08
<b>O. RIASSUNTO</b>					

LA PRESENTE INVENZIONE RIGUARDA MACROLIDI AD ATTIVITÀ ANTIINFIAMMATORIA E, PIÙ IN PARTICOLARE, RIGUARDA DERIVATI MACROLIDICI 3'-AMMIDICI PRIVI DEL CLADINOSIO AD ATTIVITÀ ANTIINFIAMMATORIA, LORO SALI FARMACEUTICAMENTE ACCETTABILI E COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE CHE LI CONTENGONO IN QUALITÀ DI PRINCIPIO ATTIVO.



**P. DISEGNO PRINCIPALE**

<b>FIRMA DEL/DEI</b> <b>RICHIEDENTE/I</b>	<b>Stefano Panossian</b> N. iscriz. Albo 282 BM 
--	--



“Macrolidi ad attività antiinfiammatoria”

Descrizione

La presente invenzione riguarda macrolidi ad attività antiinfiammatoria e, più in particolare, riguarda derivati macrolidici 3'-ammidici privi del cladinoso ad attività antiinfiammatoria, loro sali farmaceuticamente accettabili e composizioni farmaceutiche che li contengono in qualità di principio attivo.

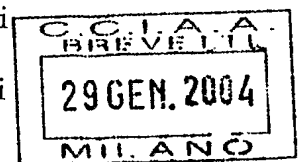
È noto che diversi antibiotici, in particolare la classe dei macrolidi a 14 atomi derivati di eritromicina, sono dotati di proprietà antiinfiammatorie in aggiunta all'attività antibatterica [Clin. Immunother., (1996), 6, 454-464].

Eritromicina è un macrolide naturale (The Merck Index, XIII edizione, n° 3714, pag. 654) che ha avuto un uso clinico molto ampio nel trattamento di infezioni causate da batteri Gram-positivi, da alcuni Gram-negativi o da Micoplasmi.

L'interesse della comunità scientifica si è recentemente rivolto verso le attività immunomodulatorie ed antiinfiammatorie di eritromicina e derivati [Journal of Antimicrobial Chemotherapy, (1998), 41, Suppl. B, 37-46].

I macrolidi si sono rivelati efficaci nella terapia di patologie infiammatorie quali le panbronchioliti [Thorax, (1997), 52, 915-918], l'asma bronchiale [Chest, (1991), 99, 670-673] e la fibrosi cistica [The Lancet, (1998), 351, 420].

L'attività in vitro dei macrolidi si è rivelata particolarmente efficace nella modulazione delle funzioni metaboliche di alcune cellule del sistema immunitario come neutrofili [The Journal of Immunology, (1997), 159, 3395-4005] e linfociti T [Life Sciences, (1992), 51, PL 231-236] e nella modulazione di mediatori dell'infiammazione quali interleuchina 8 (IL8) [Am. J. Respir. Crit. Care Med., (1997), 156, 266-271] o interleuchina 5 (IL-5) [domande di brevetto EP 0775489



ed EP 0771564, a nome Taisho Pharmaceutical Co., Ltd].

I neutrofili, in particolare, costituiscono la prima linea cellulare reclutata nel sito di infezione o di lesione tissutale nelle primissime fasi di una risposta infiammatoria.

Un non fisiologico accumulo di neutrofili nel tessuto infiammato, la loro attivazione, il seguente rilascio di proteasi e l'incremento della produzione di metaboliti reattivi dell'ossigeno caratterizzano alcune forme di risposta infiammatoria che, il più delle volte, degenerano in condizioni patologiche.

Sebbene, quindi, i neutrofili siano essenziali nella difesa immunitaria e nel processo infiammatorio è noto che essi siano implicati nelle patologie derivanti dalla maggior parte delle condizioni infiammatorie croniche e dalle lesioni da riperfusione ischemica (Inflammation and fever; Viera 'Stvrtinová, Jan Jakubovsky e Ivan Hùlin; Academic Electronic Press, 1995).

Nel medesimo testo sono riportate le patologie per cui è comprovata l'influenza di un'alterata funzionalità dei neutrofili nella loro genesi e/o nel loro sviluppo: tra queste sono citate l'aterosclerosi, i danni da riperfusione ischemica, l'artrite reumatoide, la psoriasi, vasculiti e glomerulonefriti di derivazione autoimmune, il morbo di Crohn ed infiammazioni polmonari croniche come la ARDS (adult respiratory distress syndrome).

La COPD (chronic obstructive pulmonary disease) è una patologia cronica caratterizzata da infiammazione e progressiva distruzione del tessuto polmonare causata dalla massiccia presenza di neutrofili attivati con conseguente rilascio di metallo proteinasi ed aumento della produzione di radicali dell'ossigeno [Am. J. Respir. Crit Care Med., 1996, 153, 530-534][Chest, 2000, 117 (2 Suppl), 10S-



14S].

La somministrazione di macrolidi a soggetti asmatici è accompagnata da una riduzione della ipersecrezione e della ipersensibilità bronchiale conseguente ad una loro interazione anti-ossidativa ed anti-infiammatoria con i fagociti ed in particolare con i neutrofili; questa interazione impedirebbe a molti lipidi bioattivi, implicati nella patogenesi dell'asma bronchiale, di esplicare la loro attività membrana-destabilizzante proinfiammatoria (Inflammation, Vol. 20, No. 6, 1996).

Il trattamento con eritromicina, a basse dosi per lunghi periodi, è descritto come efficace nel ridurre l'ipersensibilità bronchiale nei pazienti affetti da asma (Miyatake H. et al Chest, 1991, 99, 670-673, già citato).

In un ulteriore studio si è dimostrato come il medesimo trattamento, in pazienti affetti da COPD, possa significativamente ridurre la frequenza ed il rischio di esacerbazione causata da infezioni respiratorie acute (CHEST 2001, 120, 730-733).

I risultati ottenuti non sono riconducibili all'attività antibiotica del macrolide ma alla inibizione dell'espressione e del rilascio di citochine infiammatorie.

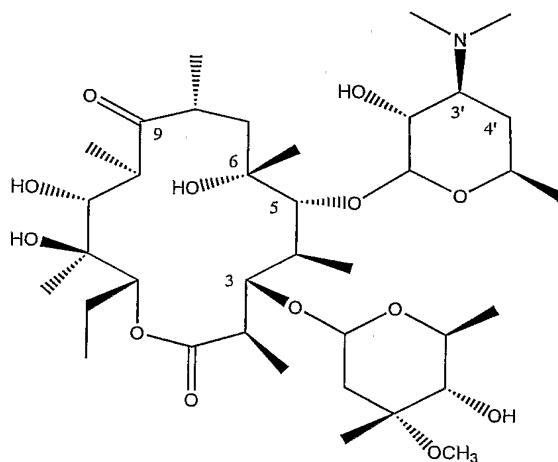
Questo trattamento, secondo l'articolo sopra citato, dovrebbe essere preferibilmente ristretto ai pazienti ad alto rischio di esacerbazione di COPD a causa del potenziale rischio di insorgenza di ceppi patogeni resistenti.

La peculiare efficacia terapeutica dei macrolidi in patologie in cui i tradizionali farmaci antiinfiammatori, quali ad esempio i corticosteroidi, si sono rivelati inefficaci [Thorax, (1997), 52, 915-918, già citato] giustifica il notevole interesse nei confronti di questa nuova potenziale classe di antiinfiammatori.

Tuttavia, il fatto che i macrolidi classici posseggano una potente attività antibatterica non ne consente l'uso allargato nel trattamento cronico di processi infiammatori non causati da microrganismi patogeni; questo, infatti, potrebbe causare la rapida insorgenza di ceppi resistenti.

Sarebbe quindi desiderabile disporre di nuove sostanze a struttura macrolidica che presentino attività antiinfiammatoria e che siano al tempo stesso prive di proprietà antibiotiche.

Per maggior chiarezza riportiamo la formula di eritromicina in cui viene indicata la numerazione adottata nella presente domanda di brevetto.



In letteratura sono descritte alcune classi di derivati di eritromicina dotati di attività antibatterica.

Nella domanda di brevetto WO 99/16779 a nome Abbott Laboratories sono descritti dei chetolidi, derivati di eritromicina, modificati in posizione 3' e 6-O-sostituiti utilizzati nel trattamento di infezioni batteriche.

Nella domanda di brevetto JP 2001181294 (Hokuriku Pharmaceutical Co.) sono descritti 9-ossimmino derivati di eritromicina esterificati in posizione 3 e 3' modificati utili come antibatterici e agenti antiulcera.

Nel brevetto US 3.928.387 (Hoffmann-La Roche Inc.) vengono descritti la 3'-

desdimetilammino-3',4'-deidroeritromicina A 9-ossima e l'eritronoide A 9-ossima come intermedi utili per la preparazione dell'antibiotico 1745A/X.

Nella domanda di brevetto EP 0254534 (Robinson, William S.) viene rivendicata una amplissima classe di macrolidi e tra questi sono descritti l'eritronolide A 9-O-metilossima e dei 9-ossimmino derivati di eritromicina A tra cui la 3'-desdimetilammino-3',4'-deidroeritromicina A 9-O-metilossima.

La suddetta domanda di brevetto rivendica composti ad attività antivirale.

In letteratura sono descritte, inoltre, alcune classi di derivati di eritromicina dotate di attività antiinfiammatoria.

Ad esempio nelle già citate domande di brevetto europeo a nome Taisho vengono rivendicati derivati di eritromicina modificati in posizione 3, 9, 11, e 12, come potenti inibitori della sintesi di IL-5.

L'uso di eritromicina come antiinfiammatorio che agisce riducendo il rilascio di interleuchina 1 attraverso l'inibizione della glicoproteina di mammifero mdr-P è rivendicato nella domanda di brevetto WO 92/16226 a nome Smith-Kline Beecham Corporation.

Nella domanda di brevetto WO 00/42055 a nome Zambon Group sono descritti 3'-desdimetilammino-9-ossimmino macrolidi dotati di attività antiinfiammatoria e privi di attività antibiotica.

Un effettivo contributo all'attività antiinfiammatoria svolta dai macrolidi è riconducibile, come in precedenza ricordato, alle modificazioni da essi apportate ad alcune funzioni metaboliche dei neutrofili.

Il ruolo di elemento strutturale chiave nella modulazione delle suddette attività metabolico-funzionali dei neutrofili è stato attribuito alla presenza di L-cladinosio

in posizione 3 sull'anello dei derivati macrolidici [The Journal of Immunology, 1997, 159, 3395-4005, già citato].

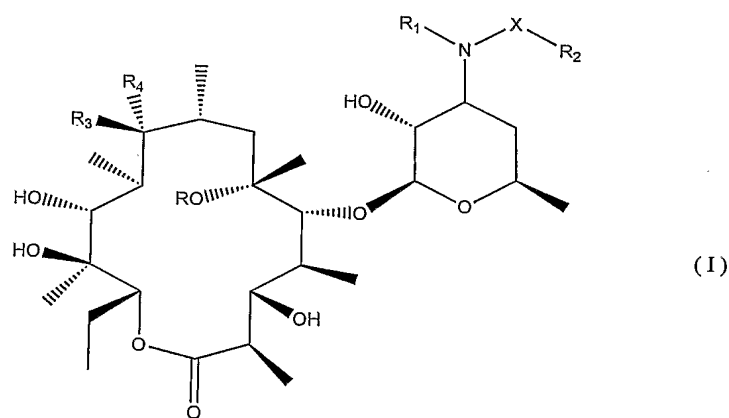
L'azione dello zucchero, secondo l'articolo sopra citato, potrebbe essere legata sia all'importanza dello stesso per l'uptake cellulare dei macrolidi sia alla sua interazione con un target cellulare coinvolto in entrambe le attività metaboliche dei neutrofili.

A conferma di questo lo stesso zucchero neutro L-cladinosio, in modo indipendente dall'inclusione nella più ampia struttura macrolidica, è stato descritto come dotato di spiccata attività antiinfiammatoria.

Formulazioni farmaceutiche contenenti cladinosio o L-cladinosio come medicamento per il trattamento di stati infiammatori sono descritte nella Domanda di Brevetto Internazionale no. WO 97/00684 a nome di Roussel Uclaf.

Abbiamo ora sorprendentemente trovato nuovi derivati macrolidici 3'-ammidici privi del cladinosio dotati di attività antiinfiammatoria e sostanzialmente privi di proprietà antibiotiche.

Costituiscono pertanto oggetto della presente invenzione i composti di formula



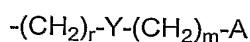
in cui

X è un gruppo  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-O-$ ,  $-C(=O)-N-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-SO_2-N-$ ;

R è un atomo d'idrogeno o un metile;

R<sub>1</sub> è un atomo d'idrogeno o un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alchile;

R<sub>2</sub> è un atomo di idrogeno, un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcossi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile, un gruppo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalchile; un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo, un gruppo fenil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile oppure eteroaril-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile eventualmente sostituiti con da 1 a 3 sostituenti scelti tra un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile, un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcossile e alogeno; oppure una catena di formula



in cui

A è un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo, entrambi eventualmente sostituiti con da 1 a 3 sostituenti scelti tra un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile, un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcossile o alogeno;

Y rappresenta O, S, NR<sub>6</sub> ed R<sub>6</sub> è un atomo d'idrogeno, un alchile (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) lineare o ramificato, un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alcossicarbonile, un gruppo benzilossicarbonile;

r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero compreso tra 0 e 3;

R<sub>3</sub> è un ossidrile oppure assieme a R<sub>4</sub> forma un gruppo (=O) od un gruppo =N-O-

R<sub>5</sub> ed R<sub>5</sub> è un atomo di idrogeno, un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile, un benzile oppure un gruppo -X-R<sub>2</sub> in cui X ed R<sub>2</sub> hanno i rispettivi significati sopra riportati;

R<sub>4</sub> è un atomo d'idrogeno oppure assieme a R<sub>3</sub> forma un gruppo (=O) od un gruppo =N-O-R<sub>5</sub> ed R<sub>5</sub> ha i significati sopra riportati;

ed inoltre R<sub>2</sub> è un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alchile oppure un gruppo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>)-alchile

quando, contemporaneamente, X è un gruppo  $-C(=O)-$ ,  $R_1$  è un gruppo  $(C_1-C_3)$ -alchile ed  $R_3$  è un ossidrile oppure assieme a  $R_4$  forma un gruppo  $=N-O-R_5$  in cui  $R_5$  è diverso da  $-X-R_2$ ;

e loro sali farmaceuticamente accettabili.

I composti in cui  $R_2$  è un gruppo  $(C_1-C_3)$ -alchile quando, contemporaneamente, X è un gruppo  $-C(=O)-$ ,  $R_1$  è un gruppo  $(C_1-C_3)$ -alchile ed  $R_3$  è un ossidrile oppure assieme a  $R_4$  forma un gruppo  $=N-O-R_5$  in cui  $R_5$  è diverso da  $-X-R_2$  sono descritti nella co-pendente domanda di brevetto Italiana no. MI2002A001726 a nome della stessa Richiedente depositata in data 01 Agosto 2002.

Le ossime di formula I possono avere configurazione Z o E.

I composti di formula I sono macrolidi antiinfiammatori privi di attività antibiotica e sono pertanto utili nel trattamento e nella profilassi di patologie infiammatorie.

Specifici esempi di gruppi  $(C_1-C_{10})$ -alchile sono metile, etile, n-propile, i-propile, n-butile, s-butile, t-butile, n-pentile, 1-metil-butile, 2-etil-propile, 3-metil-butile, 3-metil-2-butile, n-esile, eptile, ottile, nonile, decile e simili.

Come gruppo  $(C_5-C_7)$ -cicloalchile si intende ciclopentile, cicloesile e cicloeptile.

Con il termine alogeno si intende un atomo di fluoro, cloro, bromo e iodio.

Con il termine eteroarile a 5 o 6 termini contenente da 1 a 3 eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo si intendono eterocicli quali pirrolo, tiofene, furano, imidazolo, pirazolo, tiazolo, isotiazolo, isossazolo, ossazolo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazolo, tiadiazolo.

Appare chiaro al tecnico del ramo che la sostituzione con forme parzialmente o totalmente sature degli eteroarili così come la presenza di altri sostituenti sugli

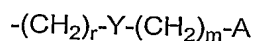


anelli aromatici (fenile o eteroarili) previsti nei significati di  $R_2$  danno origine a composti che non si discostano dallo spirito dell'invenzione.

Composti preferiti di formula I sono quelli in cui  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  hanno i significati riportati in formula I,  $X$  è un gruppo  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-N-$ ,  $-SO_2-$  ed  $R_3$  è un ossidrilico oppure assieme a  $R_4$  forma un gruppo  $(=O)$  od un gruppo  $=N-O-R_5$  ed  $R_5$  è un atomo di idrogeno, un metile, un benzile oppure un gruppo  $-X-R_2$  in cui  $X$  ed  $R_2$  hanno i rispettivi significati riportati in formula I.

Nell'ambito di questo gruppo sono ancor più preferiti i composti in cui  $R_1$  è un atomo di idrogeno o un metile ed  $R_5$  è un atomo di idrogeno oppure un gruppo  $-X-R_2$  in cui  $X$  ed  $R_2$  hanno i rispettivi significati riportati in formula I.

Appartenenti a questo gruppo sono inoltre preferiti i composti in cui  $R_2$  è un atomo di idrogeno, un gruppo  $(C_1-C_4)$ -alcossi- $(C_1-C_4)$ -alchile, un gruppo  $(C_5-C_7)$ -cicloalchile; un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo, un gruppo fenil- $(C_1-C_4)$ -alchile oppure eteroaril- $(C_1-C_4)$ -alchile eventualmente sostituiti con da 1 a 3 sostituenti scelti tra un gruppo  $(C_1-C_4)$ -alchile, un gruppo  $(C_1-C_4)$ -alcossile e alogeno oppure una catena di formula



in cui

$A$  è un fenile oppure un eteroarile scelto tra furano, tiofene, ossazolo, imidazolo, piridina, pirimidina e triazolo entrambi eventualmente sostituiti con da 1 a 3 sostituenti scelti tra un gruppo  $(C_1-C_4)$ -alchile, un gruppo  $(C_1-C_4)$ -alcossile o alogeno;

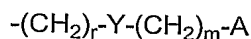
$Y$  rappresenta  $O$ ,  $S$ ,  $NR_6$  ed  $R_6$  è un atomo d'idrogeno o un metile;

$r$  è un numero intero compreso tra 1 e 3;

$m$  è un numero intero compreso tra 0 e 3;

ed inoltre  $R_2$  è un gruppo  $(C_1-C_{10})$ -alchile oppure un gruppo  $(C_4-C_{10})$ -alchile quando, contemporaneamente,  $X$  è un gruppo  $-C(=O)-$ ,  $R_1$  è un gruppo  $(C_1-C_3)$ -alchile ed  $R_3$  è un ossidrilico oppure assieme a  $R_4$  forma un gruppo  $=N-O-R_5$  in cui  $R_5$  è diverso da  $-X-R_2$ .

Nell'ambito di questo gruppo sono ancor più preferiti i composti in cui  $R_1$  è un metile ed  $R_2$  è un gruppo metossi- $(C_1-C_3)$ -alchile, un gruppo  $(C_5-C_7)$ -cicloalchile; un fenile oppure un eteroarile scelto tra furano, tiofene, ossazolo e piridina, un gruppo benzile oppure eteroaril- $(C_1-C_4)$ -alchile eventualmente sostituiti con un sostituito scelto tra un gruppo  $(C_1-C_4)$ -alchile, un gruppo metossile e alogeno oppure una catena di formula



in cui

$A$  è un fenile oppure un eteroarile scelto tra furano, tiofene, ossazolo e piridina, entrambi eventualmente sostituiti con un sostituito scelto tra un gruppo  $(C_1-C_4)$ -alchile, un gruppo metossile o alogeno;

$Y$  rappresenta O, S,  $NR_6$  ed  $R_6$  è un atomo d'idrogeno;

$r$  è un numero intero compreso tra 1 e 3;

$m$  è un numero intero scelto tra 0 e 1;

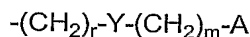
ed inoltre  $R_2$  è un gruppo  $(C_1-C_7)$ -alchile oppure un gruppo  $(C_4-C_{10})$ -alchile quando, contemporaneamente,  $X$  è un gruppo  $-C(=O)-$ ,  $R_1$  è un gruppo  $(C_1-C_3)$ -alchile ed  $R_3$  è un ossidrilico oppure assieme a  $R_4$  forma un gruppo  $=N-O-R_5$  in cui  $R_5$  è diverso da  $-X-R_2$ .



Un ulteriore classe di composti preferiti è quella in cui R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> ed X hanno i significati riportati in formula I, R<sub>3</sub> è un ossidrile ed R<sub>4</sub> è un atomo di idrogeno.

Appartenenti a questo gruppo ed ancor più preferiti sono i composti in cui R<sub>1</sub> è un atomo di idrogeno o un metile ed X è un gruppo -C(=O)-, -C(=O)-N-, -SO<sub>2</sub>-.

Appartenenti a questo gruppo ed ancor più preferiti sono i composti in cui R<sub>2</sub> è un atomo di idrogeno, un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcossi-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alchile, un gruppo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalchile; un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo, un gruppo fenil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile oppure eteroaril-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile eventualmente sostituiti con un sostituyente scelto tra un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile, un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcossile e alogeno oppure una catena di formula



in cui

A è un fenile oppure un eteroarile scelto tra furano, tiofene, ossazolo, imidazolo, piridina, pirimidina e triazolo entrambi eventualmente sostituiti con un sostituyente scelto tra un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile, un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcossile o alogeno;

Y rappresenta O, S, NR<sub>6</sub> ed R<sub>6</sub> è un atomo d'idrogeno o un metile;

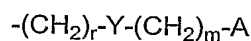
r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero scelto tra 0 e 3;

ed inoltre R<sub>2</sub> è un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alchile oppure un gruppo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>)-alchile quando, contemporaneamente, X è un gruppo -C(=O)-, R<sub>1</sub> è un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alchile ed R<sub>3</sub> è un ossidrile oppure assieme a R<sub>4</sub> forma un gruppo =N-O-R<sub>5</sub> in cui R<sub>5</sub> è diverso da -X-R<sub>2</sub>.

Appartenenti a questo gruppo sono ancor più preferiti i composti in cui R<sub>1</sub> è un

metile ed  $R_2$  è un atomo di idrogeno, un gruppo metossi-( $C_1-C_3$ )-alchile, un gruppo ( $C_5-C_7$ )-cicloalchile; un fenile oppure un eteroarile scelto tra furano, tiofene, ossazolo e piridina, un gruppo benzile oppure eteroaril-metile in cui eteroarile è scelto tra furano, tiofene, ossazolo e piridina, eventualmente sostituiti con un sostituyente scelto tra un gruppo ( $C_1-C_4$ )-alchile, un gruppo metossile e alogeno oppure una catena di formula



in cui

A è un fenile oppure un eteroarile scelto tra furano, tiofene, ossazolo e piridina, entrambi eventualmente sostituiti con un sostituyente scelto tra un un gruppo metile, un gruppo metossile o alogeno;

Y rappresenta O, S,  $NR_6$  ed  $R_6$  è un atomo d'idrogeno;

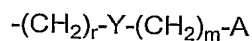
r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero scelto tra 0 e 1;

ed inoltre  $R_2$  è un gruppo ( $C_1-C_7$ )-alchile oppure un gruppo ( $C_4-C_{10}$ )-alchile quando, contemporaneamente, X è un gruppo  $-C(=O)-$ ,  $R_1$  è un gruppo ( $C_1-C_3$ )-alchile ed  $R_3$  è un ossidrile oppure assieme a  $R_4$  forma un gruppo  $=N-O-R_5$  in cui  $R_5$  è diverso da  $-X-R_2$ .

Appartenenti a questo gruppo sono ancor più preferiti i composti in cui  $R_2$  è un gruppo metossi-metile, un cicloesile; un fenile oppure un eteroarile scelto tra furano, tiofene, ossazolo e piridina, un gruppo benzile oppure tiofen-il-metile eventualmente sostituiti con un sostituyente scelto tra un gruppo metile, un gruppo metossile e alogeno oppure una catena di formula





in cui

A è un fenile oppure piridina, entrambi eventualmente sostituiti con un un gruppo metossile;

Y rappresenta O, S, NR<sub>6</sub> ed R<sub>6</sub> è un atomo d'idrogeno;

r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero scelto tra 0 e 1;

ed inoltre R<sub>2</sub> è un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alchile oppure un gruppo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>)-alchile quando, contemporaneamente, X è un gruppo -C(=O)-, R<sub>1</sub> è un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alchile ed R<sub>3</sub> è un ossidril e oppure assieme a R<sub>4</sub> forma un gruppo =N-O-R<sub>5</sub> in cui R<sub>5</sub> è diverso da -X-R<sub>2</sub>.

Un ulteriore classe di composti preferiti sono i composti in cui il sostituito -X-R<sub>2</sub> nei significati di R<sub>5</sub> ha i medesimi significati dei sostituenti X ed R<sub>2</sub> in posizione 3'.

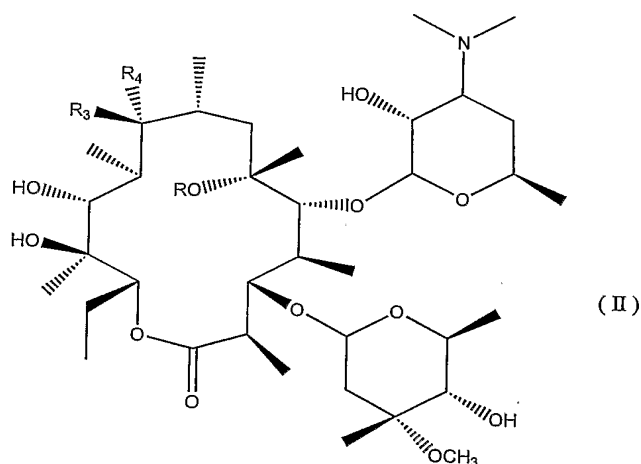
Oggetto della presente invenzione sono i composti di formula I aventi configurazione Z oppure E dell'eventuale ossima in posizione 9 con una preferenza per questi ultimi.

Esempi di sali farmaceuticamente accettabili dei composti di formula I sono sali con acidi organici od inorganici quali acido cloridrico, bromidrico, iodidrico, nitrico, solforico, fosforico, acetico, tartarico, citrico, benzoico, succinico e glutarico.

Specifici esempi di composti, oggetto della presente invenzione, sono quelli in cui R ed R<sub>4</sub> hanno i significati riportati in formula I, X è un gruppo -C(=O)-, -C(=O)-N-, -SO<sub>2</sub>-, R<sub>1</sub> è un metile, R<sub>2</sub> è un atomo di idrogeno, un gruppo metossi-metile,

un gruppo cicloesile, un fenile, un benzile, un 4-metilfenile, un 4-metossi-fenile, un 4-fluoro-fenile, un 2-furile, un 3-piridile, 2-tiofenile, un 2-cloro-3-piridile, un 2-tiofen-il-metile, un 3-metil-5-ossazolile, un gruppo (4-metossi-piridin-2-il-metil)-ossimetile, un gruppo fenil-tio-metile, metile, etile, t-butile ed eptile,  $R_3$  è un ossidrilie oppure assieme ad  $R_4$  forma un gruppo  $(=O)$  od un gruppo  $=N-O-R_5$  ed  $R_5$  è un atomo di idrogeno, un gruppo acetile, pivaloile, 4-metossi-benzoile, 2-tiofencarbossile, 2-tiofen-acetile.

I composti di formula I, oggetto della presente invenzione, sono preparati seguendo uno schema di sintesi che prevede la demetilazione del gruppo dimetilammino in posizione 3' e la rimozione dell'L-cladinosio dai composti di formula



in cui

$R$ ,  $R_3$  ed  $R_4$  hanno i significati riportati per i composti di formula I;

cui segue la ammidazione del gruppo amminico primario o secondario formatosi in posizione 3' a dare i composti di formula I.

I composti di formula II sono eritromicina A o 6-O-metileritromicina A (nome comune: Claritromicina) o si ottengono da questi per eventuale intervento a livello del gruppo chetonico in posizione 9 sull'anello macrolidico.



Il gruppo chetonico in posizione 9 può essere ridotto a dare un derivato ossidrilico oppure può essere trattato con reagenti adatti ad ottenere degli ossimmino derivati.

Le indicazioni per eseguire le suddette modificazioni strutturali sui macrolidi sono meglio descritte qui di seguito.

Le ossime di eritromicina A, con Z o E configurazione, sono composti noti, disponibili commercialmente e possono essere preparate con tecniche convenzionali quali, ad esempio, quelle citate nel brevetto US 3478014 a nome Pliva o quelle descritte in letteratura (J. C. Gasc e al: The Journal of Antibiotics; 44, 313-330, 1991).

Gli ossimmino derivati di formula I in cui  $R_5$  è diverso da un atomo di idrogeno possono essere preparati per sintesi diretta o per funzionalizzazione dell'ossima attraverso tecniche convenzionali.

I derivati macrolidici che presentano in posizione 9 un gruppo ossidrilico, sono composti anch'essi noti o ottenibili secondo tecniche convenzionali, per esempio, attraverso il trattamento con agenti riducenti quali, ad esempio, gli idruri (sodioboroidruro, litioboroidruro, sodiocianoboroidruro, litioalluminoidruro) (Faghin, Journal of Antibiotics, 1990, 1334-1336) oppure utilizzando processi di idrogenazione catalitica.

A partire da tali substrati, la preparazione dei composti di formula I prevede la demetilazione del gruppo dimetilammino in posizione 3' la quale è eseguita con tecniche convenzionali come, ad esempio, il trattamento con sodio acetato ed iodio in presenza di un solvente organico come descritto nel brevetto US 3725385 a nome Abbott Laboratories oppure la reazione con dialchil-azadicarbossilato in acetone come descritto nel brevetto US 6433151 a nome Aventis Pharma.

Ai derivati macrolidici 3' demetilati così ottenuti viene rimosso il cladinio attraverso una reazione di idrolisi condotta secondo tecniche note.

Preferibilmente, tale rimozione viene effettuata attraverso una reazione di idrolisi acida catalizzata in presenza di un acido minerale quale, ad esempio, acido solforico od acido cloridrico e di un solvente organico protico quale, ad esempio, acqua, metanolo od etanolo.

La funzionalizzazione del gruppo amminico primario o secondario ottenuto in posizione 3' viene condotta attraverso l'utilizzo di tecniche di ammidazione note all'esperto del ramo finalizzate all'introduzione dei sostituenti -X- ed R<sub>2</sub> definiti in formula I.

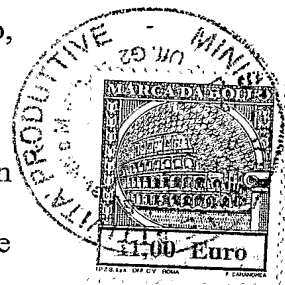
Nel particolare, tali tecniche sintetiche riguardano le comuni preparazioni di ammidi, solfonammidi, uree, solfoniluree ed uretani a partire da un substrato amminico.

Preferibilmente i sostituenti X ed R<sub>2</sub> sono introdotti contemporaneamente sulla molecola.

Così, ad esempio, la preparazione dei derivati ammidici o solfonammidici viene generalmente condotta per trattamento dei composti 3' demetilati con opportuni cloruri acilici o solfonil cloruri secondo tecniche convenzionali quali ad esempio la reazione dei suddetti composti in presenza di una base come trietilammina ed un solvente organico quali, ad esempio, diclorometano o tetraidrofurano.

Inoltre, la preparazione dei derivati ureici viene preferibilmente condotta attraverso l'utilizzo di opportuni isocianati in presenza di un solvente organico come, ad esempio, diclorometano.

In alternativa, la preparazione di derivati che presentano catene ammidiche più



complesse dal punto di vista strutturale sono sintetizzati seguendo generalmente dei processi a step.

Così, ad esempio, i derivati 3' demetilati sono trattati con un acido omega-cloroalcanoico (acetico, propionico o butirrico) e N-cicloesilcarbodiimide in presenza di un solvente organico quale, ad esempio, tetraidrofurano, ed il derivato ottenuto viene utilizzato come substrato per l'introduzione della parte terminale della catena ammidica in particolare dei composti di formula I in cui X è un gruppo  $-C(=O)-$  ed  $R_2$  è una catena di formula  $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_m-A$ .

Appare chiaro all'esperto del ramo che, per evitare interferenze con gruppi funzionali eventualmente presenti nelle posizioni in cui si andranno ad apportare modifiche strutturali, sarà più o meno conveniente ed opportuno scegliere una determinata priorità negli interventi sintetici da effettuare.

Così, ad esempio, l'eventuale funzionalizzazione degli ossimmino derivati può avvenire subito dopo la loro sintesi, può essere effettuata contemporaneamente alla funzionalizzazione in posizione 3' o può costituire il passaggio conclusivo della sintesi stessa.

Ad ulteriore esempio, prendendo in considerazione la rimozione del cladinosio, questa può essere effettuata dopo le modifiche al gruppo chetonico in posizione 9, può seguire o precedere l'eventuale funzionalizzazione degli ossimmino derivati nella stessa posizione, può seguire o precedere l'eventuale intervento sul gruppo dimetilammino.

Preferibilmente la reazione di idrolisi dello zucchero viene condotta in seguito alla demetilazione del gruppo dimetilammino in posizione 3'; non vi sono, comunque, in linea di principio, interazioni che vietino la rimozione del cladinosio in un altro

✍

- 19 -

passaggio intermedio o al termine del processo sintetico.

Queste scelte di procedura saranno dettate, di volta in volta, da esigenze tecniche aventi il fine di ottimizzare il processo sintetico del prodotto di interesse.

Come in precedenza riportato, i composti di formula I oggetto della presente invenzione sono dotati di attività antiinfiammatoria e sono privi di attività antibiotica.

L'attività farmacologica dei composti di formula I è stata valutata in modelli di infiammazione cutanea in confronto a macrolidi noti, quali eritromicina ed azitromicina, dotati sia di attività antiinfiammatoria sia di attività antibiotica.

L'attività antiinfiammatoria è stata valutata come inibizione dell'edema nell'orecchio di topo indotto da PMA (Phorbol Myristate Acetate).

In tutti gli esperimenti i composti oggetto della presente invenzione sono risultati molto attivi come antiinfiammatori e l'attività antiinfiammatoria è risultata essere superiore a quella dei composti di confronto.

L'attività antibiotica è stata valutata "in vitro" come capacità di inibire la crescita di ceppi batterici sensibili ad eritromicina.

I composti della presente invenzione non presentano attività antibiotica e pertanto possono essere utilizzati in trattamenti cronici di processi infiammatori senza che insorgano indesiderati fenomeni di resistenza.

Risulta quindi evidente al tecnico del ramo come i composti di formula I, dotati di attività antiinfiammatoria e privi di attività antibiotica, possano essere utili nel trattamento sia acuto che cronico e nella profilassi di patologie infiammatorie in particolar modo di quelle patologie correlate ad un alterata funzionalità cellulare dei neutrofili quali ad esempio l'artrite reumatoide, le vasculiti, le



\$

glomerulonefriti, la psoriasi, la dermatite atopica, la colite ulcerosa, il morbo di Crohn, i danni da riperfusione ischemica, lo shock settico, l'aterosclerosi, la ARDS, la COPD e l'asma.

I quantitativi terapeuticamente efficaci dipenderanno dall'età e dalle condizioni fisiologiche generali del paziente, dalla via di somministrazione e dalla formulazione farmaceutica utilizzata; le dosi terapeutiche saranno generalmente comprese tra circa 10 e 2000 mg/die e preferibilmente tra circa 30 e 1500 mg/die.

I composti della presente invenzione per l'impiego in terapia e/o nella profilassi delle patologie sopra indicate saranno preferibilmente utilizzati in una forma farmaceutica adatta alla somministrazione orale, rettale, sublinguale, parenterale, topica, transdermica e inalatoria.

Costituiscono pertanto un ulteriore oggetto della presente invenzione le formulazioni farmaceutiche contenenti un quantitativo terapeuticamente efficace di un composto di formula I o di un suo sale in miscela con un veicolo farmaceuticamente accettabile.

Le formulazioni farmaceutiche oggetto della presente invenzione potranno essere liquide adatte per la somministrazione orale e/o parenterale come, ad esempio, gocce, sciroppi, soluzioni, soluzioni iniettabili pronte all'uso o preparate attraverso la diluizione di un liofilizzato ma preferibilmente solide o semisolide come compresse, capsule, granulati, polveri, pellets, ovuli, suppositori, creme, pomate, geli, unguenti; oppure ancora soluzioni, sospensioni, emulsioni, o altre forme adatte alla somministrazioni per via inalatoria e transdermica.

A seconda del tipo di formulazione, oltre ad un quantitativo terapeuticamente efficace di uno o più composti di formula I, esse conterranno degli eccipienti

solidi o liquidi o diluenti per uso farmaceutico ed eventualmente altri additivi, normalmente utilizzati nella preparazione di formulazioni farmaceutiche, come addensanti, aggreganti, lubrificanti, disgreganti, agenti aromatizzanti e coloranti.

Le formulazioni farmaceutiche oggetto dell'invenzione possono essere prodotte in accordo con tecniche usuali.

Gli spettri  $^1\text{H-NMR}$  sono stati effettuati in soluzioni di  $\text{CDCl}_3$ , o  $\text{d}_6\text{-DMSO}$  utilizzando uno spettrometro Varian Gemini 200MHz. I Chemical shifts sono riportati in unità  $\delta$  usando  $\text{CHCl}_3$  or DMSO come standard interni.

Le analisi HPLC/MS sono state effettuate utilizzando uno strumento Gilson contenente una colonna Gilson Xterra RP18 ( $5\text{ }\mu\text{m}$ ,  $4,6 \times 50\text{ mm}$ ) e usando come detector un diode array UV ( $220\text{ nm}$ ), uno spettrometro di massa Finnigan AQA (electron spray, ionizzazione positiva o negativa) e un rilevatore ELSD.

Condizioni utilizzate: velocità di flusso:  $1,2\text{ ml/min}$ ; temperatura di colonna:  $40^\circ\text{C}$ ; gradiente di eluizione A/B (eluente A:  $0.5\%$  acido formico in acqua; eluente B:  $0.5\%$  acido formico in acetonitrile):  $t = 0\text{ min.}$ ,  $\text{A/B} = 95:5$ ,  $t = 8\text{ min.}$ ,  $\text{A/B} = 5:95$ .

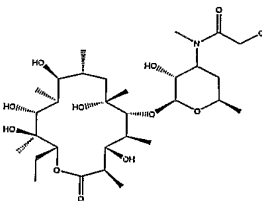
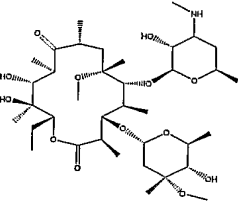
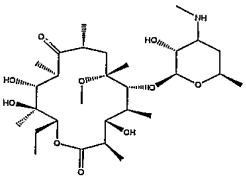
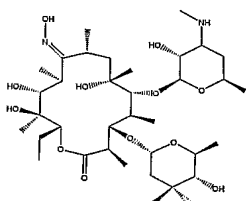
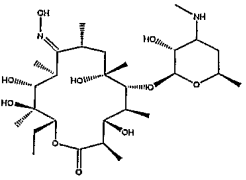
Allo scopo di meglio illustrare la presente invenzione vengono ora forniti i seguenti esempi.

Nella tabella che li precede sono riportate le strutture chimiche degli intermedi di sintesi e dei composti di formula I.



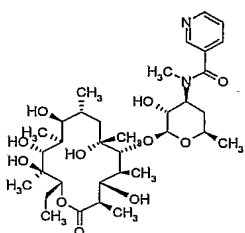
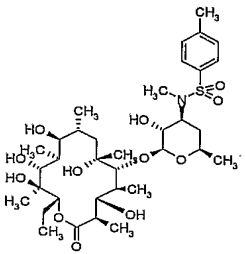
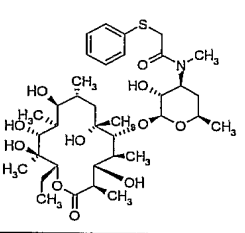
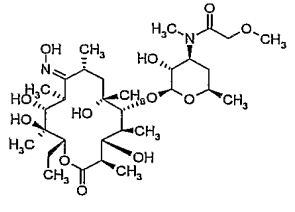
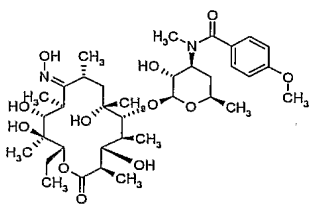
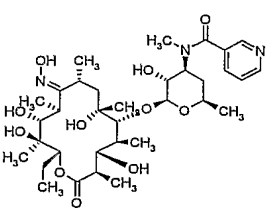
4

- 22 -

Intermedi	Struttura
intermedio a	
intermedio b	
intermedio c	
intermedio d	
intermedio e	

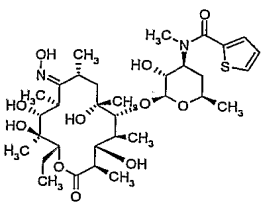
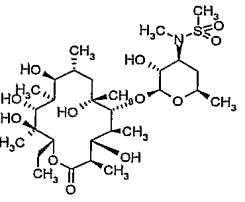
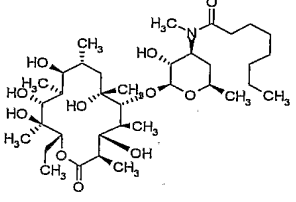
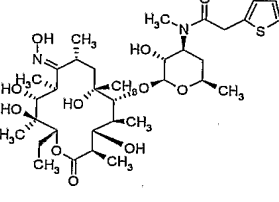
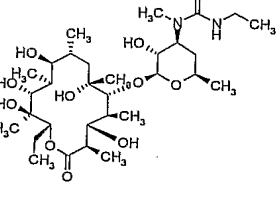
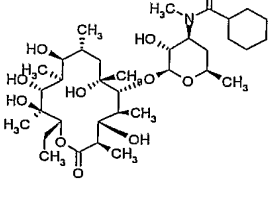
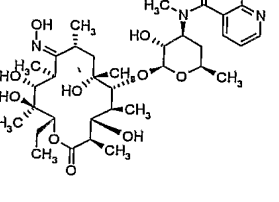
Composti	Struttura
composto 1	
composto 2	
composto 3	
composto 4	
composto 5	
composto 6	

- 24 -

composto 7	
composto 12	
composto 8	
composto 19	
composto 20	
composto 22	



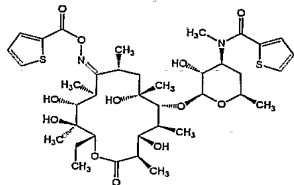
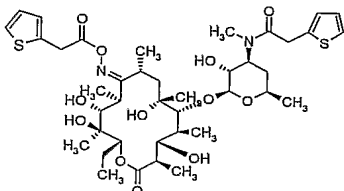
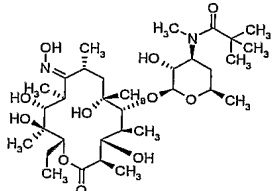
- 25 -

composto 23	
composto 11	
composto 9	
composto 25	
composto 13	
composto 10	
composto 28	



composto 14	
composto 15	
composto 29	
composto 16	
composto 18	
composto 17	
composto 21	

4

composto 24	
composto 27	
composto 26	



## Esempio 1

Preparazione dell'intermedio a

Ad una soluzione contenente il composto 3-O-descladinosil-3'-desmetil-9-diidro-eritromicina A (463 mg, 0.82 mmol), preparato come descritto nella co-pendente domanda di brevetto Italiana no. MI2002A001726 a nome della stessa Richiedente depositata in data 01 Agosto 2002 (intermedio 4) e acido cloroacetico (85.4 mg, 0.904 mmol) in THF (10 ml) si aggiunge la resina N-cicloesilcarbodiimide, N-metil poliestere (1.2 g, 1.8 mmol/g) e si tiene sotto agitazione per 24 ore. Si filtra la soluzione lavando con acetonitrile e la soluzione organica ottenuta viene portata a secco per ottenere l'intermedio a (0.427 g, resa del 91%) che viene utilizzato direttamente per la reazione successiva.

 $[M+1]^+ 640.3$ HPLC-ELSD:  $R_t = 4.64$ ; purezza ELSD 84.3%

## Esempio 2

Preparazione del composto 1

Ad una sospensione di NaH (80 mg, al 60%, 2 mmol) in THF (10 ml) si aggiunge (4-metossi-piridin-2-il)-metanolo (278 mg, 2 mmol) e si lascia reagire per 45 min. Si aggiunge velocemente una soluzione di intermedio a (0.427 mg, 0.67 mmol) in THF (5 ml) e si lascia reagire per 16 ore. Dopo lavaggi acido-base, si purifica il grezzo ottenuto per cromatografia su Biotage (colonna 40M, eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$  30/1/0.1) per dare il composto 1 (200 mg, 40% di resa) come solido bianco.

 $[M+1]^+ 743.39$

HPLC-ELSD:  $R_t = 3.61$ ; purezza ELSD 95.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 8.28, 6.99 e 6.86 (3m, 3H, piridina); 4.52 (m, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ); 3.93 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ); 3.80 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 3.28 (s, 3H, MeN); 0.70 (t, 3H,  $J=7.2$ ,  $\text{H}_{15}$ )

TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$  9/1/0.1)  $R_f = 0.3$ .

### Esempio 3

#### Preparazione del composto 2

Ad una soluzione del composto 3-O-descladinosil-3'-desmetil-9-diidro-eritromicina A (300 mg, 0.532 mmol) e trietilammina (110  $\mu\text{l}$ , 0.784 mmol) in THF (3 ml) viene aggiunta goccia a goccia ad una temperatura di  $0^\circ\text{C}$  una soluzione di fenilacetil cloruro (71  $\mu\text{l}$ , 0.532 mmol) in THF (1 ml) e la miscela risultante viene tenuta sotto agitazione per 8 ore. La reazione viene lavorata aggiungendo metanolo ed evaporando il solvente a pressione ridotta. Il grezzo ottenuto viene diluito con acetato di etile (50 ml) e la fase organica lavata con HCl 2N (3 x 30 ml) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10% (2 x 30 ml). La soluzione organica ottenuta è seccata su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrata ed il solvente evaporato a pressione ridotta per dare un solido che viene purificato per cromatografia su Biotage (colonna 12M Cartridge, eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  30/1). Si ottiene il composto 2 (217 mg, resa del 60%) come solido bianco.

$[\text{M}+1]^+ = 682.91$ ;

HPLC-ELSD:  $R_t = 5.90$  min; purezza ELSD 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.3-7.2 (m, 5H, Ph); 3.82 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ); 2.85 (s, 3H, MeN); 2.66 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 0.87 (t, 3H,  $J=7.4$ ,  $\text{H}_{15}$ ).

TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1)  $R_f = 0.6$ .

### Esempio 4



8

Preparazione del composto 3

Ad una soluzione del composto 3-O-descladinosil-3'-desmetil-9-diidro-eritromicina A (66 mg, 0.117 mmol) e trietilammina (33  $\mu$ l, 0.235 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) viene aggiunta goccia a goccia ad una temperatura di 0°C una soluzione di benzoil cloruro (16,5 mg, 0.117 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) e la miscela risultante viene tenuta sotto agitazione per 8 ore. La miscela di reazione viene diluita con acetato di etile (50 ml) e la fase organica lavata con HCl 2N (3 x 30 ml),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10% (2 x 30 ml). La fase organica ottenuta è seccata su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrata ed evaporata dal solvente per dare il composto 3 (55 mg, resa del 70%) come solido bianco.

$$[\text{M}+1]^+ = 668.63;$$

HPLC-ELSD:  $R_t = 6.05$  min; purezza ELSD 97.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.3-7.2 (m, 5H, Ph); 4.54 (d, 1H,  $J=7.3$ ,  $\text{H}_1'$ ); 3.78 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ); 2.89 (s, 3H, MeN); 0.88 (t, 3H,  $J=7.1$ ,  $\text{H}_{15}$ ).

TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  20/1)  $R_f = 0.4$ .

## Esempio 5

Preparazione del composto 4

Il composto 4 è stato sintetizzato da 3-O-descladinosil-3'-desmetil-9-diidro-eritromicina A (300 mg, 0.532 mmol) e 2-furanoil cloruro (70 mg, 0.532 mmol), seguendo la procedura utilizzata per preparare il composto 3. Il composto 4 (315 mg, 90% di resa) è stato ottenuto come solido bianco.

$$[\text{M}+1]^+ 658.57$$

HPLC-ELSD:  $R_t = 5.48$ ; purezza ELSD 99.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.54 7.1 e 6.52 (3m, 3H, furano); 4.54 (d, 1H,  $J=7.4$ ,  $\text{H}_1'$ ); 4.5-

4.4 (m, 1H, H<sub>13</sub>); 3.88 (s, 1H, H<sub>11</sub>); 3.15 (s, 3H, MeN); 0.90 (t, 3H, J=7.4, H<sub>15</sub>).

TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10/1) R<sub>f</sub> = 0.5

#### Esempio 6

##### Preparazione del composto 5

Il composto 5 è stato sintetizzato da 3-O-descladinosil-3'-desmetil-9-diidro-eritromicina A (300 mg, 0.532 mmol) e 2-tiofenacetil cloruro (85 mg, 0.53 mmol) seguendo la procedura utilizzata per preparare il composto 3. Il composto 5 (269 mg, 74% di resa) è stato ottenuto come solido bianco.

[M+1]<sup>+</sup> 688.62

HPLC-ELSD: R<sub>t</sub> = 5.96; purezza ELSD 95.2%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.20 (m, 1H, tiofene); 6.9 (m, 2H, tiofene); 3.87 (s, 1H, H<sub>11</sub>); 2.94 (s, 3H, MeN); 2.77 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 0.90 (t, 3H, J=7.4, H<sub>15</sub>).

TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10/1) R<sub>f</sub> = 0.5

#### Esempio 7

##### Preparazione del composto 6

Il composto 6 è stato sintetizzato da 3-O-descladinosil-3'-desmetil-9-diidro-eritromicina A (300 mg, 0.532 mmol) e p-toluil cloruro (82 mg, 0.532 mmol) seguendo la procedura utilizzata per preparare il composto 3. Il composto 6 (350 mg, 95% di resa) è stato ottenuto come solido bianco.

[M+1]<sup>+</sup> 682.61

HPLC-ELSD: R<sub>t</sub> = 6.02; purezza ELSD 99.9%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.35 (m, 2H, MePh); 7.35 (m, 2H, PhCO); 4.54 (m, 1H, H<sub>13</sub>); 4.44 (d, 1H, J=7.4, H<sub>1'</sub>); 3.86 (s, 1H, H<sub>11</sub>); 2.91 (s, 3H, MeN); 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Ph); 0.90 (t, 3H, J=7.3, H<sub>15</sub>).

TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10/1) R<sub>f</sub> = 0.5

#### Esempio 8

##### Preparazione del composto 7

Il composto 7 è stato sintetizzato da 3-O-descladinosil-3'-desmetil-9-diidro-eritromicina A (300 mg, 0.532 mmol) e nicotil cloruro cloridrato (94.7 mg, 0.532 mmol) seguendo la procedura utilizzata per preparare il composto 3. La purificazione del grezzo ottenuto è stata effettuata per cromatografia su Biotage (colonna 12M Cartridge, eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 30/1) per dare il composto 7 (320 mg, 80% di resa) come solido bianco.

[M+1]<sup>+</sup> 669.6

HPLC-ELSD: R<sub>t</sub> = 4.75; purezza ELSD 99.0%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.8-8.9 (m, 2H, piridina); 7.80 e 7.37 (2m, 2H, piridina); 3.00 e 2.94 (2s, 3H, conformeri MeN); 0.90 (t, 3H, J=7.3, H<sub>15</sub>).

TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10/1) R<sub>f</sub> = 0.3

#### Esempio 9

##### Preparazione del composto 8

Il composto 8 è stato sintetizzato da 3-O-descladinosil-3'-desmetil-9-diidro-eritromicina A (300 mg, 0.532 mmol) e feniltioacetil cloruro (105 mg, 0.532 mmol) seguendo la procedura utilizzata per preparare il composto 3. La purificazione del grezzo ottenuto è stata effettuata per cromatografia su Biotage (colonna 12M Cartridge, eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40/1) per dare il composto 8 (253 mg, 66% di resa) come solido bianco.

[M+1]<sup>+</sup> 714.82

HPLC-ELSD: R<sub>t</sub> = 7.49; purezza ELSD 97.0%;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,4.-7.5 (m, 2H, Ph); 7.2-7.35 (m, 2H, Ph); 4.60 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ); 4.50 (d, 1H,  $J=7.4$ ,  $\text{H}_{1'}$ ); 3.84 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ); 3.77 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ); 2.96 (s, 3H, MeN); 0.90 (t, 3H,  $J=7.3$ ,  $\text{H}_{15}$ ).

TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10/1)  $R_f = 0.45$

#### Esempio 10

##### Preparazione del composto 9

Il composto 9 è stato sintetizzato da 3-O-descladinosil-3'-desmetil-9-diidro-eritromicina A (150 mg, 0.266 mmol) e ottanoil cloruro (43 mg, 0.266 mmol) seguendo la procedura utilizzata per preparare il composto 3. La purificazione del grezzo ottenuto è stata effettuata per cromatografia su Biotage (colonna 12M Cartridge, eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  40/1) per dare il composto 9 (91 mg, 59% di resa) come solido bianco gommoso.

$[\text{M}+1]^+ 690.82$

HPLC-ELSD:  $R_t = 6.94$ ; purezza ELSD 99.9%;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 4.50 (d, 1H,  $J=7.4$ ,  $\text{H}_{1'}$ ); 3.86 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ); 2.91 (s, 3H, MeN); 0.93-0.84 (m, 6H,  $\text{CH}_3$  e  $\text{H}_{15}$ ).

TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10/1)  $R_f = 0.5$

#### Esempio 11

##### Preparazione del composto 10

Il composto 10 è stato sintetizzato da 3-O-descladinosil-3'-desmetil-9-diidro-eritromicina A (150 mg, 0.266 mmol) e cicloesanoil cloruro (39 mg, 0.266 mmol) seguendo la procedura utilizzata per preparare il composto 3. La purificazione del grezzo ottenuto è stata effettuata per cromatografia su Biotage (colonna 12M Cartridge, eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  40/1) per dare il composto 10 (150 mg, 86% di



resa) come solido bianco.

$[M+1]^+$  674.7

HPLC-ELSD:  $R_t$  = 5.98; purezza ELSD 99.9%;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 4.53 (d, 1H,  $J=7.4$ ,  $\text{H}_1'$ ); 3.86 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ); 2.94 (s, 3H, MeN); 0.89 (t, 3H,  $J=7.3$ ,  $\text{H}_{15}$ ).

TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10/1)  $R_f$  = 0.45

### Esempio 12

#### Preparazione del composto 11

Il composto 11 è stato sintetizzato da 3-O-descladinosil-3'-desmetil-9-diidro-eritromicina A (150 mg, 0.266 mmol) e metilsolfonil cloruro (31 mg, 0.266 mmol) seguendo la procedura utilizzata per preparare il composto 3. Il composto 11 (112 mg, 67% di resa) è stato ottenuto come solido bianco.

$[M+1]^+$  642.57

HPLC-ELSD:  $R_t$  = 5.46; purezza ELSD 99.0%;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 4.57 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ); 4.44 (d, 1H,  $J=7.4$ ,  $\text{H}_1'$ ); 3.85 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ); 2.93 (s, 3H, MeN); 2.85 (s, 3H,  $\text{MeSO}_2$ ); 0.90 (t, 3H,  $J=7.4$ ,  $\text{H}_{15}$ ).

TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10/1)  $R_f$  = 0.5

### Esempio 13

#### Preparazione del composto 12

Il composto 12 è stato sintetizzato da 3-O-descladinosil-3'-desmetil-9-diidro-eritromicina A (300 mg, 0.532 mmol) e p-toluenesolfonil cloruro (101 mg, 0.532 mmol), seguendo la procedura utilizzata per preparare il composto 3. La purificazione del grezzo ottenuto è stata effettuata per cromatografia su Biotage (colonna 12M Cartridge, eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  40/1) per dare il composto 12

(250 mg, 60% di resa) come solido bianco.

$[M+1]^+$  718.77

HPLC-ELSD:  $R_t = 7.71$ ; purezza ELSD 97.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.75 (m, 2H, MePh); 7.35 (m, 2H,  $\text{PhSO}_2$ ); 4.6-4.5 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ); 4.51 (d, 1H,  $J=7.3$ ,  $\text{H}_1'$ ); 3.88 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ); 2.77 (s, 3H, MeN); 2.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ); 0.90 (t, 3H,  $J=7.4$ ,  $\text{H}_{15}$ ).

TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10/1)  $R_f = 0.5$

#### Esempio 14

##### Preparazione del composto 13

Ad una soluzione di 3-O-descladinosil-3'-desmetil-9-diidro-eritromicina A (150 mg, 0.266 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) si aggiunge goccia a goccia e ad una temperatura di  $0^\circ\text{C}$  una soluzione di etil isocianato (18.9 mg, 0.266 mmol). Si lascia reagire a temperatura ambiente per 16 ore per poi diluire con acetato di etile (30 ml) lavando con HCl 1N (3 x 20 ml) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10% (2 x 20 ml). La fase organica, viene seccata su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrata ed il solvente evaporato a pressione ridotta. La purificazione del grezzo ottenuto è stata effettuata per cromatografia su Biotage (colonna 12M Cartridge, eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  40/1) per dare il composto 13 (120 mg, 70% di resa) come solido bianco.

$[M+1]^+$  674.7

HPLC-ELSD:  $R_t = 4.93$ ; purezza ELSD 99.0%;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 4.9 (broad s, 1H,  $\text{NHCO}$ ); 4.55 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ); 3.84 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ); 3.25 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 2.77 (s, 3H, MeN); 0.88 (t, 3H,  $J=7.3$ ,  $\text{H}_{15}$ ).

TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10/1)  $R_f = 0.4$

#### Esempio 15



Preparazione del composto 14

Il composto 14 è stato sintetizzato da 3-O-descladinosil-3'-desmetil-9-diidro-eritromicina A (150 mg, 0.266 mmol) e fenil isocianato (31.7 mg, 0.266 mmol) seguendo la procedura utilizzata per preparare il composto 13. Il composto 14 (175 mg, 95% di resa) è stato ottenuto come solido bianco.

$[M+1]^+$  683.62

HPLC-ELSD:  $R_t = 6.21$ ; purezza ELSD 96.0%;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.25-7.36 (m, 3H, Ph); 7.0-7.1 (m, 2H, Ph); 4.55 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ); 4.25 (d, 1H,  $J=7.4$ ,  $\text{H}_1'$ ); 3.74 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ); 2.84 (s, 3H, MeN); 0.90 (t, 3H,  $J=7.3$ ,  $\text{H}_{15}$ ).

TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  20/1)  $R_f = 0.2$

## Esempio 16

Preparazione dell'intermedio b

Una sospensione di claritromicina (5 g, 6,7 mmol) in metanolo (150 ml) viene tenuta sotto un leggero flusso di  $\text{N}_2$  ed un'agitazione meccanica. Si aggiungono acetato di sodio (0.66 g, 8 mmol) e iodio (2.03 g, 8 mmol) e si sottopone la miscela risultante alla luce di una lampada da 400 Watt avendo cura di mantenere la temperatura fra i 10-20 °C tramite un bagno ghiaccio-acqua. Dopo 6 h si evapora il solvente a pressione ridotta riprendendo il grezzo con acetato di etile e sodiometa-bisolfito 5% in acqua estraendo la fase acquosa, che viene poi basificata mediante aggiunta di ammoniaca estraendo poi con diclorometano. Dalla fase organica, dopo esser stata seccata su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrata ed evaporata dal solvente, si ottiene un grezzo (5,1 g) che viene purificato per cromatografia su Biotage (Silica 40M cartridge, eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$  prima 100/3/0.3 e poi

A

- 37 -

100/5/0.5) per dare l'intermedio b (3.2 g, 4.36 mmol; resa del 65%).

$[M+1]^+ = 734.83$ ;

HPLC-ELDS:  $R_t = 3.60$  min; purezza 99.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

5.05 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ); 4.92 (d, 2H,  $J=4.5$ ,  $\text{H}_1''$ ); 4.41 (d, 2H,  $J=7.5$ ,  $\text{H}_1'$ ); 3.98 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ); 3.32 (s, 3H,  $\text{H}_7''$ ); 3.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  clarithro); 2.41 (s, 3H, MeN); 0.84 (t, 3H,  $J=7.4$ ,  $\text{H}_{15}$ ).

### Esempio 17

#### Preparazione dell'intermedio c

L'intermedio b (2 g, 2.72 mmol) viene disciolto in una soluzione 1 N di HCl (50 ml, 50 mmol) e tenuto sotto agitazione per 2 ore a temperatura ambiente. La soluzione viene basificata con  $\text{NH}_3$  conc. e quindi estratta con acetato di etile (3 x 50 ml). La fase organica ottenuta viene seccata su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrata ed evaporata dal solvente per dare l'intermedio c (1.56 g, resa del 90%).

$[M+1]^+ = 576.48$ ;

HPLC-ELSD:  $R_t = 2.80$  min; purezza ELSD 98%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 5.17 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ); 4.41 (d, 2H,  $J=8.1$ ,  $\text{H}_1'$ ); 2.96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  clarithro); 2.42 (s, 3H, MeN); 0.83 (t, 3H,  $J=7.5$ ,  $\text{H}_{15}$ ).

### Esempio 18

#### Preparazione del composto 15

Il composto 15 è stato sintetizzato dall'intermedio c (180 mg, 0.311 mmol) e benzil cloruro (43.7 mg, 0.311 mmol) seguendo la procedura utilizzata per preparare il composto 3. La purificazione del grezzo ottenuto è stata effettuata per cromatografia su silice (colonna Varian Mega-bond Elut, eluente da  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 25/1) per dare il composto 15 (91 mg, 59% di resa) come solido bianco.

[M+1]<sup>+</sup> 682.58

HPLC-ELSD: Rt = 5.86; purezza ELSD 99.9%;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.4 (m, 5H, Ph); 5.16 (m, 1H, H<sub>13</sub>); 4.55 (d, 1H, J=7.0, H<sub>1</sub>); 3.92 (s, 1H, H<sub>11</sub>); 2.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub> clarithro); 2.90 (s, 3H, MeN); 0.83 (t, 3H, J=7.4, H<sub>15</sub>).

TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20/1) Rf = 0.3

#### Esempio 19

##### Preparazione del composto 16

Il composto 16 è stato sintetizzato dall'intermedio c (180 mg, 0.311 mmol) e 4-fluorobenzoil cloruro (49.6 mg, 0.0311 mmol) seguendo la procedura utilizzata per preparare il composto 3. La purificazione del grezzo ottenuto è stata effettuata per cromatografia su silice (colonna Varian Mega-bond Elut, eluente da CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 25/1) per dare il composto 16 (130 mg, 60% di resa) come solido bianco.

[M+1]<sup>+</sup> 697.5

HPLC-ELSD: Rt = 6.01; purezza ELSD 99.9%;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.49-7.41 (m, 2H, F-Ph); 7.14-7.04 (m, 2H, PhCO); 5.17 (m, 1H, H<sub>13</sub>); 4.55 (d, 1H, J=7.1, H<sub>1</sub>); 3.93 (s, 1H, H<sub>11</sub>); 2.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub> clarithro); 2.90 (s, 3H, MeN); 0.83 (t, 3H, J=7.3, H<sub>15</sub>).

TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20/1) Rf = 0.3

#### Esempio 20

##### Preparazione dell'intermedio d

Ad una soluzione omogenea del composto eritromicina A ossima (7.49 g, 10 mmol) in acetone (150 ml, anidrificati su setacci molecolari 3 Å) viene aggiunta goccia a goccia una soluzione di dietilazadicarbossilato (1.8 ml, 1.05 mmol) in acetone (5 ml). La soluzione viene lasciata reagire per 24 ore a temperatura ambiente, poi si evapora il solvente a pressione ridotta riprendendo il grezzo ottenuto con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  5N in  $\text{H}_2\text{O}$  (3 ml) e lasciando reagire per 1 ora per poi basificare con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10% (200 ml) ed estrarre con acetato di etile (3 x 200 ml). La fase organica ottenuta viene seccata su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrata ed evaporata dal solvente. Dopo purificazione tramite cromatografia su Biotage (colonna 40M, eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$  95/5/0.5) si ottiene l'intermedio d (5.5 g, resa del 75%).

$[\text{M}+1]^+ 735.77$

HPLC-ELSD:  $R_t = 4.31$ ; purezza 99.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.6-8.4 (broad s, 1H, =N-OH); 5.07 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ); 4.91 (d, 1H,  $J=4.2$ ,  $\text{H}_1$ ); 4.37 (d, 1H,  $J=7.4$ ,  $\text{H}_1$ ); 3.30 (s, 3H,  $\text{H}_7''$ ); 2.40 (s, 3H, MeN); 1.51 (s, 3H,  $\text{H}_{18}$ ); 0.84 (m, 3H,  $\text{H}_{15}$ ).

TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$  90/10/1)  $R_f = 0.35$

#### Esempio 21

##### Preparazione dell'intermedio e

Ad una soluzione dell'intermedio d (4.65 mg, 6.33 mmol) in metanolo (130 ml) viene aggiunto goccia a goccia acido cloridrico 37% (2.2 ml) e la miscela risultante viene tenuta sotto agitazione per 2 ore. Si porta a  $\text{pH} = 7$  con  $\text{NH}_3$  30% (2.5 ml) e si rimuove il solvente a pressione ridotta. Il grezzo ottenuto viene purificato per cromatografia su Biotage (colonna 40M Cartridge, eluente



- 40 -

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$  95/5/0.5). Si ottiene l'intermedio e (3.2 g, purezza ELSD, resa del 88%) come solido bianco.

$[\text{M}+1]^+$  577.57

HPLC-ELSD:  $R_t = 3.51$ ; purezza 99.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 5.17 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ); 4.44 (d, 1H,  $J=7.6$ ,  $\text{H}_1$ ); 3.71 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ); 2.39 (s, 3H, MeN); 1.44 (s, 3H,  $\text{H}_{18}$ ); 0.8-0.9 (m, 3H,  $\text{H}_{15}$ ).

TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$  90/10/1)  $R_f = 0.25$

#### Esempio 22

##### Preparazione del composto 17

Ad una soluzione dell'intermedio e (100 mg, 0.174 mmol) e trietilammina (49  $\mu\text{l}$ , 0.35 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) viene aggiunta goccia a goccia pivaloil cloruro (23.0 mg, 0.191 mmol) e la miscela risultante viene tenuta sotto agitazione per 2 ore. La miscela di reazione viene diluita con acetato di etile (50 ml) e la fase organica lavata con HCl 2N (3 x 30 ml),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10% (2 x 30 ml), seccata su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrata ed evaporata dal solvente. Dopo purificazione per cromatografia su silice (colonna Varian Mega-bond Elut, eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98/2) si ottiene il composto 17 (50 mg, 46% di resa) come solido bianco.

$[\text{M}+1]^+$  745.81

HPLC-ELSD:  $R_t = 6.56$ ; purezza 98.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 5.24 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ); 4.45 (d, 1H,  $J=7.2$ ,  $\text{H}_1$ ); 3.79 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ); 3.00 (s, 3H, MeN); 1.41 (s, 3H,  $\text{H}_{18}$ ); 1.29 (s, 9H,  $^t\text{BuCO-N}$ ); 1.24 (s, 9H,  $^t\text{BuCO-O}$ ); 0.80-0.88 (m, 3H,  $\text{H}_{15}$ ).

#### Esempio 23

##### Preparazione del composto 18

Il composto 18 è stato sintetizzato dall'intermedio e (170 mg, 0.295 mmol) e acetil cloruro (28 mg, 0.350 mmol), seguendo la procedura utilizzata per preparare il composto 17. Dopo purificazione per cromatografia su silice (eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5) si ottiene il composto 18 (100 mg, 51% di resa) come solido bianco.

$[\text{M}+1]^+$  661.68

HPLC-ELSD:  $R_t = 4.90$ ; purezza 96.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 5.35 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ); 4.37 (d, 1H,  $J=7.2$ ,  $\text{H}_1$ ); 3.81 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ); 3.00 (s, 3H, MeN); 2.15 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO-N}$ ); 2.11 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO-O}$ ); 1.48 (s, 3H,  $\text{H}_{18}$ ); 0.79-0.87 (m, 3H,  $\text{H}_{15}$ ).



#### Esempio 24

##### Preparazione del composto 19

Il composto 19 è stato sintetizzato dall'intermedio e (110 mg, 0.191 mmol) e metossiacetil cloruro (23.5 mg, 0.21 mmol), seguendo la procedura utilizzata per preparare il composto 17. Dopo purificazione per cromatografia su silice (colonna Varian Mega-bond Elut 5 g, eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98/2) si ottiene il composto 19 (20 mg, 16% di resa) come solido bianco.

$[\text{M}+1]^+$  649.58

HPLC-ELSD:  $R_t = 4.78$ ; purezza 99.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 5.21 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ); 4.50 (d, 1H,  $J=7.4$ ,  $\text{H}_1$ ); 3.69 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ); 3.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 2.90 (s, 3H, MeN); 1.45 (s, 3H,  $\text{H}_{18}$ ); 0.83 (t, 3H,  $J=7.4$ ,  $\text{H}_{15}$ ).

#### Esempio 25

##### Preparazione del composto 20

Il composto 20 è stato sintetizzato dall'intermedio e (100 mg, 0.173 mmol) e p-

anisil cloruro (29.6 mg, 0.173 mmol), seguendo la procedura utilizzata per preparare il composto 17. Dopo purificazione per cromatografia su silice (colonna Varian Mega-bond Elut 5 g, eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98/2) si ottiene il composto 20 (70 mg, 57% di resa) come solido bianco.

$[\text{M}+1]^+$  711.72

HPLC-ELSD:  $R_t = 5.82$ ; purezza 99.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.8-8.6 (broad s, 1H, =N-OH); 7.42 (m, 2H, MeOPh); 6.90 (m, 2H, PhCO); 5.20 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ); 3.83 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 3.69 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ); 2.93 (s, 3H, MeN); 1.46 (s, 3H,  $\text{H}_{18}$ ); 0.78-0.88 (m, 3H,  $\text{H}_{15}$ ).

#### Esempio 26

##### Preparazione del composto 21

Il composto 21 è stato sintetizzato dall'intermedio e (110 mg, 0.191 mmol) e p-anisil cloruro (35 mg, 0.2 mmol), seguendo la procedura utilizzata per preparare il composto 17. Dopo purificazione per cromatografia su silice (colonna Varian Mega-bond Elut 5 g, eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98/2) si ottiene il composto 21 (80 mg, 55% di resa) come solido bianco.

$[\text{M}+1]^+$  845.88

HPLC-ELSD:  $R_t = 5.78$ ; purezza 99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.01 (m, 2H, MeOPh'); 7.40 (m, 2H, MeOPh); 6.95 (m, 2H, Ph'CO-O); 6.88 (m, 2H, PhCO-N); 5.28 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ); 3.88 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OPh}'$ ); 3.83 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OPh}$ ); 2.91 (s, 3H, MeN); 0.85 (m, 3H,  $\text{H}_{15}$ ).

#### Esempio 27

##### Preparazione del composto 22

Il composto 22 è stato sintetizzato dall'intermedio e (100 mg, 0.173 mmol) e

nicotil cloruro cloridrato (36 mg, 0.173 mmol), seguendo la procedura utilizzata per preparare il composto 17. Dopo purificazione per cromatografia su silice (colonna Varian Mega-bond Elut 5 g, eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98/2) si ottiene il composto 22 (60 mg, 51% di resa) come solido bianco.

$[\text{M}+1]^+$  682.58

HPLC-ELSD:  $R_t = 5.78$ ; purezza 96%

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 10.62 (broad s, 1H, =N-OH); 8.54-8.59 (m, 2H, piridine); 7.75-7.80 (m, 1H, piridine); 7.44-7.47 (m, 1H, piridine); 5.05 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ); 3.88 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ); 2.85 (s, 3H, MeN).

#### Esempio 28

##### Preparazione del composto 23

Il composto 23 è stato sintetizzato dall'intermedio e (200 mg, 0.347 mmol) e 2-tiofencarbonil cloruro (35 mg, 0.347 mmol), seguendo la procedura utilizzata per preparare il composto 17. Dopo purificazione per cromatografia su silice (colonna Varian Mega-bond Elut 5 g, eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98/2) si ottiene il composto 23 (100 mg, 42% di resa) come solido bianco.

$[\text{M}+1]^+$  687.61

HPLC-ELSD:  $R_t = 5.78$ ; purezza 98%

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 10.63 (broad s, 1H, =N-OH); 7.70, 7.41 and 7.08 (3m, 3H, tiofen); 5.14 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ); 4.40 (d, 1H,  $J=7.3$ ,  $\text{H}_1$ ); 3.57 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ); 2.92 (s, 3H, MeN); 0.71 (t, 3H,  $J=7.3$ ,  $\text{H}_{15}$ ).

#### Esempio 29

##### Preparazione del composto 24

Il composto 24 è stato sintetizzato dall'intermedio e (200 mg, 0.347 mmol) e 2-



tiofencarbonil cloruro (102 mg, 0.694 mmol), seguendo la procedura utilizzata per preparare il composto 17. Dopo purificazione per cromatografia su silice (colonna Varian Mega-bond Elut 5 g, eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98.5/1.5) si ottiene il composto 24 (150 mg, 54% di resa) come solido bianco.

$[\text{M}+1]^+$  797.61

HPLC-ELSD:  $R_t$  = 6.66; purezza 98%

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 7.99, 7.88, 7.70, 7.41, 7.26 and 7.09 (6m, 6H, 2 tiofen); 5.22 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ); 4.36 (d, 1H,  $J=7.3$ ,  $\text{H}_1$ ); 2.91 (s, 3H, MeN); 0.72 (t, 3H,  $J=7.4$ ,  $\text{H}_{15}$ ).

### Esempio 30

#### Preparazione del composto 25

Il composto 25 è stato sintetizzato dall'intermedio e (200 mg, 0.347 mmol) e 2-tiofenacetil cloruro (55.7 mg, 0.347 mmol), seguendo la procedura utilizzata per preparare il composto 17. Dopo purificazione per cromatografia su silice (colonna Varian Mega-bond Elut 5 g, eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98/2) si ottiene il composto 25 (80 mg, 33% di resa, purezza 95%) come solido bianco.

$[\text{M}+1]^+$  701.62

HPLC-ELSD:  $R_t$  = 5.84; purezza 98%

### Esempio 31

#### Preparazione del composto 26

Il composto 26 è stato sintetizzato dall'intermedio e (200 mg, 0.347 mmol) e pivaloil cloruro (36.2 mg, 0.30 mmol), seguendo la procedura utilizzata per preparare il composto 3. Dopo purificazione per cromatografia su silice (eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  prima 99/1 poi 98/2) si ottiene il composto 26 (33 mg, 17% di

resa) come solido bianco.

$[M+1]^+$  661.65

HPLC-ELSD:  $R_t$  = 5.90; purezza 99.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 5.20 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ); 4.47 (d, 1H,  $J=7.3$ ,  $\text{H}_1$ ); 3.70 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ); 2.99 (s, 3H, MeN); 1.46 (s, 3H,  $\text{H}_{18}$ ); 1.29 (s, 9H,  $\text{tBu}$ ); 0.80-0.92 (m, 3H,  $\text{H}_{15}$ ).

### Esempio 32

#### Preparazione del composto 27

Il composto 27 (35 mg, 13% di resa) è stato ottenuto ed isolato durante la sintesi e purificazione del composto 25.

$[M+1]^+$  825.71

HPLC-ELSD:  $R_t$  = 6.76; purezza 96%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.15-7.25 (m, 2H, tiofen); 6.87-7.00 (m, 4H, tiofen); 5.25 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ); 4.43 (d, 1H,  $J=7.2$ ,  $\text{H}_1$ ); 3.95 (m, 4H,  $2\text{CH}_2\text{CO}$ ); 3.79 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ); 2.97 (s, 3H, MeN); 0.8-0.9 (m, 3H,  $\text{H}_{15}$ ).

### Esempio 33

#### Preparazione del composto 28

Il composto 28 è stato sintetizzato dall'intermedio e (200 mg, 0.347 mmol) e 2-cloronicotil cloruro (61 mg, 0.347 mmol), seguendo la procedura utilizzata per preparare il composto 17. Dopo purificazione per cromatografia su silice (colonna Varian Mega-bond Elut 5 g, eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99/1) si ottiene il composto 28 (100 mg, 40% di resa) come solido bianco.

$[M+1]^+$  716.65

HPLC-ELSD:  $R_t$  = 5.40; purezza 95%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.42, 7.60 and 7.31 (3m, 3H, piridina); 5.19 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ); 4.50



(d, 1H,  $J=7.3$ ,  $H_1$ ); 2.91 (s, 3H, MeN).

## Esempio 34

Preparazione del composto 29

Il composto 29 è stato sintetizzato dall'intermedio e (200 mg, 0.347 mmol) e 3-metil-ossazol-5-carbonil cloruro (44 mg, 0.347 mmol), seguendo la procedura utilizzata per preparare il composto 17. Dopo purificazione per cromatografia su silice (colonna Varian Mega-bond Elut 5 g, eluente  $CH_2Cl_2/MeOH$  99/1) si ottiene il composto 29 (130 mg, 63% di resa) come solido bianco.

$[M+1]^+$  689.59

HPLC-ELSD:  $R_t$  = 5.44; purezza 98%

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 7.25 (s, 1H, ossazolo); 5.19 (m, 1H,  $H_{13}$ ); 4.46 (d, 1H,  $J=7.3$ ,  $H_1$ ); 3.16 (s, 3H, MeN); 2.44 (s, 3H,  $CH_3$ -ossaz.); 0.86 (t, 3H,  $J=7.3$ ,  $H_{15}$ ).

## Esempio 35

Attività farmacologica in vivo:

A) Dermatite acuta da contatto.

- Animali

Sono stati utilizzati gruppi di 5 topi CD1 (18-24 g).

- Somministrazione dei composti

Tutti i derivati macrolidici sono stati solubilizzati nel veicolo Trans-phase Delivery System (TPDS) contenente alcool benzilico 10%, acetone 40% e isopropanolo 50%.

15 microlitri dei composti (500  $\mu g$ /orecchio), disciolti in TPDS, sono stati applicati topicamente sulla superficie interna di un padiglione auricolare; 30 minuti dopo sulla stessa area sono stati applicati 12 microlitri di una soluzione di acetato

di tetradecanoil-forbolo (TPA) alla concentrazione di 0.01% disciolto in acetone.

Sei ore dopo gli animali sono stati sacrificati mediante inalazione di CO<sub>2</sub>.

- Valutazione dei risultati

Il grado di edema è stato calcolato sottraendo il peso di una porzione definita di pinna auricolare dell'orecchio non trattato a quello dell'orecchio controlaterale trattato. Per determinare il grado di remissione dell'edema è stata quindi comparata la differenza del peso dei gruppi trattati con TPA + macrolidi rispetto a quelli trattati con il solo TPA.

L'attività dei macrolidi è stata misurata utilizzando il metodo modificato di Zunic et coll. (1998): MDL (Lysyl) GDP, a non-toxic muramyl dipeptide derivative inhibits cytokine production by activated macrophages and protects mice from phorbol ester-and oxazolone-induced inflammation (J. Invest. Dermatol., 111(1), 77-82).

Il dato relativo ad eritromicina si riferisce al trattamento in dose singola con 500 µg/orecchio.

I risultati ottenuti per i composti di formula I sono riportati nella seguente tabella.



Composto	Edema (inibizione %)
Eritromicina	42,5
Azitromicina	40,0
1	61,5
2	88,1
3	89,9
4	64,4
5	53,7
6	77,8
7	46,1
8	57,6
9	74,2
10	89,2
11	55,3
12	72,2
13	80,3
14	89,9
15	74,3
16	81,1
17	51,2
18	49,0
19	86,1
20	83,2
21	53,3
22	74,3
23	86,8

\$

- 49 -

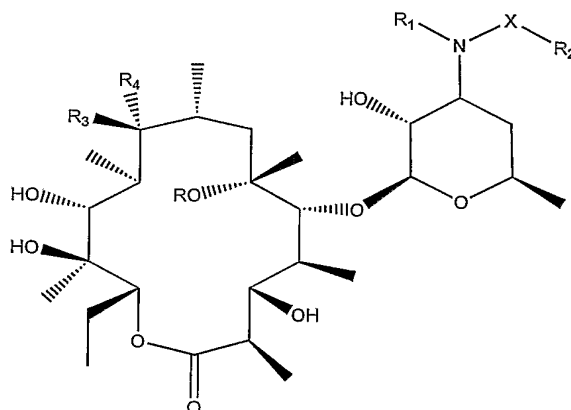
Segue tabella

Composto	Edema (inibizione %)
24	41,3
25	79,3
27	61,4
28	81,7
29	74,1
26	68,6



Rivendicazioni

1) Un composto di formula



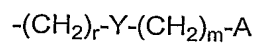
in cui

X è un gruppo  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-O-$ ,  $-C(=O)-N-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-SO_2-N-$ ;

R è un atomo d'idrogeno o un metile;

R<sub>1</sub> è un atomo d'idrogeno o un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alchile;

R<sub>2</sub> è un atomo di idrogeno, un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcossi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile, un gruppo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalchile; un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo, un gruppo fenil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile oppure eteroaril-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile eventualmente sostituiti con da 1 a 3 sostituenti scelti tra un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile, un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcossile e alogeno; oppure una catena di formula



in cui

A è un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo, entrambi eventualmente sostituiti con da 1 a 3 sostituenti scelti tra un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile, un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-

alcossile o alogeno;

Y rappresenta O, S, NR<sub>6</sub> ed R<sub>6</sub> è un atomo d'idrogeno, un alchile (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) lineare o ramificato, un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alcossicarbonile, un gruppo benzilossicarbonile;

r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero compreso tra 0 e 3;

R<sub>3</sub> è un ossidrile oppure assieme a R<sub>4</sub> forma un gruppo (=O) od un gruppo =N-O-

R<sub>5</sub> ed R<sub>5</sub> è un atomo di idrogeno, un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile, un benzile oppure un gruppo -X-R<sub>2</sub> in cui X ed R<sub>2</sub> hanno i rispettivi significati sopra riportati;

R<sub>4</sub> è un atomo d'idrogeno oppure assieme a R<sub>3</sub> forma un gruppo (=O) od un gruppo =N-O-R<sub>5</sub> ed R<sub>5</sub> ha i significati sopra riportati;

ed inoltre R<sub>2</sub> è un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alchile, oppure è un gruppo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>)-alchile quando, contemporaneamente, X è un gruppo -C(=O)-, R<sub>1</sub> è un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alchile ed R<sub>3</sub> è un ossidrile oppure assieme a R<sub>4</sub> forma un gruppo =N-O-R<sub>5</sub> in cui R<sub>5</sub> è diverso da -X-R<sub>2</sub>;

e loro sali farmaceuticamente accettabili.

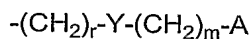
2) Un composto secondo la rivendicazione 1 in cui R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> hanno i significati riportati in formula I, X è un gruppo -C(=O)-, -C(=O)-N-, -SO<sub>2</sub>- ed R<sub>3</sub> è un ossidrile oppure assieme a R<sub>4</sub> forma un gruppo (=O) od un gruppo =N-O-R<sub>5</sub> ed R<sub>5</sub> è un atomo di idrogeno, un metile, un benzile oppure un gruppo -X-R<sub>2</sub> in cui X ed R<sub>2</sub> hanno i rispettivi significati riportati in formula I.

3) Un composto secondo la rivendicazione 2 in cui R<sub>1</sub> è un atomo di idrogeno o un metile ed R<sub>5</sub> è un atomo di idrogeno oppure un gruppo -X-R<sub>2</sub> in cui X ed R<sub>2</sub> hanno i rispettivi significati riportati in formula I.

4) Un composto secondo la rivendicazione 3 in cui R<sub>2</sub> è un atomo di idrogeno, un



gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcossi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile, un gruppo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalchile; un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo, un gruppo fenil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile oppure eteroaril-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile eventualmente sostituiti con da 1 a 3 sostituenti scelti tra un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile, un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcossile e alogeno oppure una catena di formula



in cui

A è un fenile oppure un eteroarile scelto tra furano, tiofene, ossazolo, imidazolo, piridina, pirimidina e triazolo entrambi eventualmente sostituiti con da 1 a 3 sostituenti scelti tra un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile, un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcossile o alogeno;

Y rappresenta O, S, NR<sub>6</sub> ed R<sub>6</sub> è un atomo d'idrogeno o un metile;

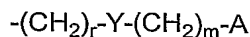
r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero compreso tra 0 e 3;

ed inoltre R<sub>2</sub> è un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alchile oppure un gruppo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>)-alchile quando, contemporaneamente, X è un gruppo -C(=O)-, R<sub>1</sub> è un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alchile ed R<sub>3</sub> è un ossidrilico oppure assieme a R<sub>4</sub> forma un gruppo =N-O-R<sub>5</sub> in cui R<sub>5</sub> è diverso da -X-R<sub>2</sub>.

5) Un composto secondo la rivendicazione 1 in cui R<sub>1</sub> è un metile ed R<sub>2</sub> è un gruppo metossi-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alchile, un gruppo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalchile; un fenile oppure un eteroarile scelto tra furano, tiofene, ossazolo e piridina, un gruppo benzile oppure eteroaril-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile eventualmente sostituiti con un sostituito scelto tra un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile, un gruppo metossile e alogeno oppure una catena di

formula



in cui

A è un fenile oppure un eteroarile scelto tra furano, tiofene, ossazolo e piridina, entrambi eventualmente sostituiti con un sostituyente scelto tra un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile, un gruppo metossile o alogeno;

Y rappresenta O, S, NR<sub>6</sub> ed R<sub>6</sub> è un atomo d'idrogeno;

r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero scelto tra 0 e 1;

ed inoltre R<sub>2</sub> è un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alchile oppure un gruppo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>)-alchile quando, contemporaneamente, X è un gruppo -C(=O)-, R<sub>1</sub> è un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alchile ed R<sub>3</sub> è un ossidril e oppure assieme a R<sub>4</sub> forma un gruppo =N-O-R<sub>5</sub> in cui R<sub>5</sub> è diverso da -X-R<sub>2</sub>.

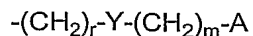
6) Un composto secondo la rivendicazione 1 in cui R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> ed X hanno i significati riportati in formula I, R<sub>3</sub> è un ossidril e ed R<sub>4</sub> è un atomo di idrogeno.

7) Un composto secondo la rivendicazione 6 in cui R<sub>1</sub> è un atomo di idrogeno o un metile ed X è un gruppo -C(=O)-, -C(=O)-N-, -SO<sub>2</sub>-.

8) Un composto secondo la rivendicazione 7 in cui R<sub>2</sub> è un atomo di idrogeno, un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcossi-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alchile, un gruppo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalchile; un fenile oppure un eteroarile a cinque o sei termini contenente da uno a tre eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo, un gruppo fenil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile oppure eteroaril-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile eventualmente sostituiti con un sostituyente scelto tra un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile, un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcossile e alogeno oppure una catena di

formula





in cui

A è un fenile oppure un eteroarile scelto tra furano, tiofene, ossazolo, imidazolo, piridina, pirimidina e triazolo entrambi eventualmente sostituiti con un sostituyente scelto tra un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile, un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcossile o alogeno;

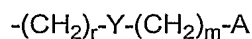
Y rappresenta O, S, NR<sub>6</sub> ed R<sub>6</sub> è un atomo d'idrogeno o un metile;

r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero scelto tra 0 e 3;

ed inoltre R<sub>2</sub> è un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alchile oppure un gruppo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>)-alchile quando, contemporaneamente, X è un gruppo -C(=O)-, R<sub>1</sub> è un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alchile ed R<sub>3</sub> è un ossidrilile oppure assieme a R<sub>4</sub> forma un gruppo =N-O-R<sub>5</sub> in cui R<sub>5</sub> è diverso da -X-R<sub>2</sub>.

9) Un composto secondo la rivendicazione 8 in cui R<sub>1</sub> è un metile ed R<sub>2</sub> è un atomo di idrogeno, un gruppo metossi-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alchile, un gruppo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalchile; un fenile oppure un eteroarile scelto tra furano, tiofene, ossazolo e piridina, un gruppo benzile oppure eteroaril-metile in cui eteroarile è scelto tra furano, tiofene, ossazolo e piridina, eventualmente sostituiti con un sostituyente scelto tra un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alchile, un gruppo metossile e alogeno oppure una catena di formula



in cui

A è un fenile oppure un eteroarile scelto tra furano, tiofene, ossazolo e piridina, entrambi eventualmente sostituiti con un sostituyente scelto tra un gruppo metile, un gruppo metossile o alogeno;

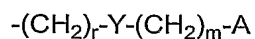
Y rappresenta O, S, NR<sub>6</sub> ed R<sub>6</sub> è un atomo d'idrogeno;

r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

m è un numero intero scelto tra 0 e 1;

ed inoltre R<sub>2</sub> è un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alchile oppure un gruppo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>)-alchile quando, contemporaneamente, X è un gruppo -C(=O)-, R<sub>1</sub> è un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alchile ed R<sub>3</sub> è un ossidrilico oppure assieme a R<sub>4</sub> forma un gruppo =N-O-R<sub>5</sub> in cui R<sub>5</sub> è diverso da -X-R<sub>2</sub>.

10) Un composto secondo la rivendicazione 9 in cui R<sub>2</sub> è un gruppo metossimetile, un cicloesile; un fenile oppure un eteroarile scelto tra furano, tiofene, ossazolo e piridina, un gruppo benzile oppure tiofen-il-metile eventualmente sostituiti con un sostituito scelto tra un gruppo metile, un gruppo metossile e alogeno oppure una catena di formula



in cui

A è un fenile oppure piridina, entrambi eventualmente sostituiti con un gruppo metossile;

Y rappresenta O, S, NR<sub>6</sub> ed R<sub>6</sub> è un atomo d'idrogeno;

r è un numero intero compreso tra 1 e 3;

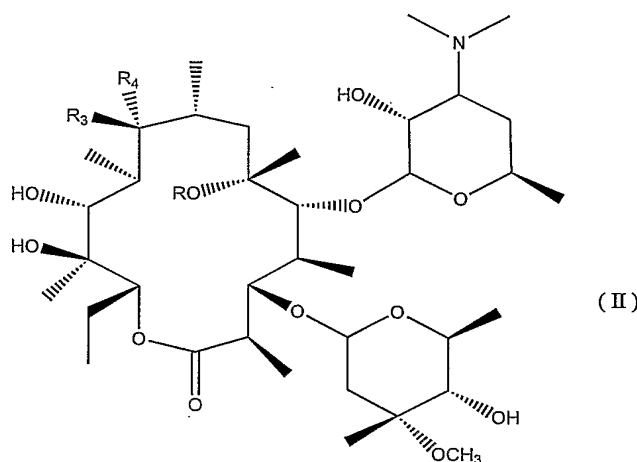
m è un numero intero scelto tra 0 e 1;

ed inoltre R<sub>2</sub> è un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alchile oppure un gruppo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>)-alchile quando, contemporaneamente, X è un gruppo -C(=O)-, R<sub>1</sub> è un gruppo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alchile ed R<sub>3</sub> è un ossidrilico oppure assieme a R<sub>4</sub> forma un gruppo =N-O-R<sub>5</sub> in cui R<sub>5</sub> è diverso da -X-R<sub>2</sub>.

11) Un composto secondo la rivendicazione 1 in cui il sostituito -X-R<sub>2</sub> nei

significati di  $R_5$  ha i medesimi significati dei sostituenti X ed  $R_2$  in posizione 3'.

12) Un processo per preparare un composto secondo la rivendicazione 1 che, avendo come substrato un composto di formula



in cui

$R$ ,  $R_3$  ed  $R_4$  sono definiti come nella rivendicazione 1;

comprende:

- la demetilazione del gruppo dimetilammino in posizione 3';
- la rimozione del L-cladinosio attraverso una reazione di idrolisi.
- la reazione di ammidazione del gruppo amminico primario o secondario formatosi come prodotto della reazione di cui al punto a.

13) Un processo secondo la rivendicazione 12 in cui in formula II il sostituto  $R_3$  è un ossidrile ed  $R_4$  è un atomo d'idrogeno.

14) Un processo secondo la rivendicazione 12 in cui la rimozione del cladinosio viene effettuata attraverso una reazione di idrolisi acida catalizzata in presenza di un acido minerale e di un solvente organico protico.

15) Una composizione farmaceutica contenente un quantitativo terapeuticamente efficace di un composto secondo la rivendicazione 1 in miscela con un veicolo

farmaceuticamente accettabile.

16) Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 15 utile per il trattamento di patologie infiammatorie.

17) Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 15 utile per il trattamento di patologie respiratorie.

18) Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 16 utile per il trattamento di patologie gastrointestinali.

Stefano Panossian

N. iscriz. Albo 282 BM

